



University of Groningen

Bindweefselziekten en auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten, en gezondheidsrisico's voor nakomelingen van draagsters

Vries, K. de

IMPORTANT NOTE: You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

Document Version

Publisher's PDF, also known as Version of record

Publication date:
2005

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

Citation for published version (APA):

Vries, K. D. (2005). Bindweefselziekten en auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten, en gezondheidsrisico's voor nakomelingen van draagsters.

Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

Bindweefselziekten en auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten, en gezondheidsrisico's voor nakomelingen van draagsters.

Karin de Vries

Samenvatting

Het doel van dit onderzoek was om na te gaan of sinds de uitgifte van het rapport van de Gezondheidsraad (Gezondheidsrisico's van siliconen-borstimplantaten, 1999) over gezondheidsrisico's van siliconen borstimplantaten nieuwe wetenschappelijke bewijzen voor deze risico's te vinden zijn in de literatuur. Hiervoor zijn in Pubmed verschillende combinaties van trefwoorden ingevoerd, waarna zeventien artikelen gevonden zijn over onderzoeken over dit onderwerp. Tien hiervan konden geen duidelijk verband leggen tussen verhoogde risico's en de implantaten. De andere artikelen gaven wel een associatie aan tussen siliconen borstimplantaten en bindweefselziekten, verhoogde risico's voor kinderen van draagsters en verhoogde titers auto-antistoffen, maar de associaties zijn zwak en de klinische relevantie is niet altijd bekend. Op basis van dit onderzoek lijkt er onvoldoende reden te zijn om het advies van de Gezondheidsraad aan te vechten: ook op basis van recent wetenschappelijk onderzoek komen er geen nieuwe gegevens of inzichten naar voren over het verband tussen siliconen borstimplantaten en de klachten van draagsters, maar voorlopig lijkt verder onderzoek wel op zijn plaats te zijn.

Inleiding

Wereldwijd hebben een tot twee miljoen vrouwen siliconen borstimplantaten. Een deel van deze vrouwen ervaart gezondheidsklachten, die zij toeschrijven aan de implantaten. Deze klachten lopen uiteen van lokale complicaties tot auto-immuunziekten een verhoogd risico op borstkanker. Er zijn zelfs berichten dat kinderen van vrouwen met implantaten een gezondheidsrisico lopen.¹

In 1999 heeft de Gezondheidsraad een rapport uitgebracht over de gezondheidsrisico's van siliconen borstimplantaten.¹ Hierin werd geconcludeerd dat de wetenschappelijke literatuur geen verband aantoonde tussen de implantaten en de klachten van de draagsters. Sinds de uitgifte van het rapport zijn er onderzoeken over dit onderwerp gepubliceerd die mogelijk nieuwe inzichten kunnen geven in het risico's die de implantaten met zich mee brengen. Het doel van dit onderzoek is het in kaart brengen wat in deze onderzoeken over bindweefselziekten en auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten bekend is geworden.

De onderzoeksvraag die hierbij gehanteerd wordt is, of er sinds de uitgifte van het rapport van de Gezondheidsraad in 1999 wetenschappelijke bewijzen zijn gevonden voor het bestaan van

een verhoogd risico op bindweefselziekten en auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten.

Materiaal en methode

Voor het vinden van literatuur is gebruikt gemaakt van de zoekmachine Pubmed. Het rapport van de Gezondheidsraad is uitgebracht in 1999. In deze studie is daarom gebruik gemaakt van artikelen die vanaf 1999 gepubliceerd zijn. Dit is als limiet ingevoerd bij 'limits'.

Het trefwoord 'breast implants' geeft 970 resultaten en 'silicone breast implants' leverde er 410 op. Omdat het doel van dit onderzoek is om te zoeken naar wetenschappelijke bewijzen voor een verhoogd risico op bindweefselziekten of auto-immuunziekten, is het trefwoord 'breast implants' gecombineerd met 'risk of connective tissue disease'. Dit gaf 26 resultaten. Alleen artikelen die gingen over onderzoek bij tenminste 50 patiënten zijn gebruikt, waarna er twaalf bruikbare artikelen overbleven.

Het trefwoord 'breast implants' is ook gecombineerd met 'autoimmune disease'. Dit leverde 30 artikelen op, waarvan negen aan de eis van het beschrijven van onderzoek bij tenminste 50 patiënten voldeden.

Omdat in het rapport van de Gezondheidsraad ook genoemd werd dat kinderen van draagsters een verhoogd risico zouden hebben op ziekte, waaronder bindweefselziekten, is het trefwoord 'breast implants' ook gecombineerd met 'offspring'. Dit leverde drie artikelen op, die alle drie onderzoek bij kinderen van draagsters van siliconen borstimplantaten beschreven.

Zeven artikelen stonden al in de resultaten van de vorige zoekacties, waardoor in totaal nu zeventien bruikbare artikelen gevonden zijn.

Resultaten

Er zijn in totaal zeventien artikelen gevonden over onderzoeken naar bindweefselziekten, auto-immuunziekten bij draagsters van siliconen borstimplantaten en ziekten bij hun kinderen in de periode januari 1999 tot en met maart 2005.

Kans op bindweefselziekten en auto-immuunziekten

Veertien van de gevonden artikelen gingen over bindweefselziekten en/of auto-immuunziekten.

Wolfe en Anderson hebben onderzocht of implantaten kunnen leiden tot fibromyalgie (FM) of reumatoïde artritis (RA). Ze keken bij 464 patiënten met RA, bij 508 met FM, 261 met osteoartritis en 503 willekeurig geselecteerde vrouwen of ze implantaten hadden. Er waren 14 vrouwen met implantaten. Implantaten kwamen niet significant vaker voor bij patiënten met RA of FM.²

In een Amerikaans retrospectief onderzoek melden 351 van 7234 vrouwen met implantaten en 62 van 2138 vrouwen die andere vormen van plastische chirurgie hadden ondergaan RA, sclerodermie, SLE of het syndroom van Sjögren te hebben. Reumatologen bevestigden slechts in een minderheid van de gevallen dat de diagnose waarschijnlijk was. Als alleen de waarschijnlijke gevallen geteld werden, was het relatieve risico op de aandoeningen samen 1,9 en op RA 1,3, en dat was niet significant. Er werd geconcludeerd dat de resultaten van wat mensen zelf rapporteren vertekend worden. Omdat deze aandoeningen moeilijk te diagnosticeren zijn, is het mogelijk dat verhoogde risico's erop zelfs in een studie zo groot als deze niet te detecteren zijn.³

Lai et al onderzochten de mogelijke relatie tussen FM, hypermobiliteit en siliconen borstimplantaten. De medische gegevens van 2500 vrouwen die tussen 1986 en 1992 in een reumatologie praktijk gezien zijn, werden bekeken. Er waren 131 vrouwen met implantaten. Er bleek een relatie te zijn tussen hypermobiliteit en FM en tussen hypermobiliteit en siliconen borstimplantaten. Tussen FM en implantaten werd geen relatie gevonden.⁴

In een Deense studie werd onderzocht of vrouwen met siliconen borstimplantaten met een unieke reumatologische symptomatologie presenteren. Er waren zes groepen vrouwen: vrouwen met en zonder diagnose van musculaire reumatiek die borstvergroting, borstverkleining en geen borstoperatie hadden gehad. Alle vrouwen, in totaal 188, ondergingen lichamelijk onderzoek, bloedonderzoek en een interview. Er werd geen bewijs gevonden voor een unieke reumatologische symptomatologie voor vrouwen met siliconen borstimplantaten.⁵

In Zweden werd door middel van een case-control onderzoek met 85 patiënten met systemische lupus erythematosus (SLE) en een controle-groep met 205 vrouwen naar risicofactoren voor SLE gezocht, waarbij ook naar siliconen borstimplantaten gekeken werd. De vrouwen kregen een vragenlijst, en vier vrouwen bleken implantaten te hebben: drie in de patiëntengroep en een in de controlegroep.⁶

In een Amerikaans onderzoek met 205 vrouwen met een ongedifferentieerde bindweefselziekte en een controlegroep van 2095 vrouwen werd gekeken of de vrouwen met de bindweefselziekte vaker meldden dat ze in het verleden blootgesteld waren aan implantaten met siliconen of zonder siliconen. Er waren in de groep patiënten twee vrouwen met siliconen implantaten voor reconstructie, en een vrouw met implantaten om cosmetische redenen. Bij de analyse werd voor alle siliconen bevattende toepassingen samen een associatie gevonden tussen de bindweefselziekte en blootstelling aan siliconen. Deze associatie werd niet gevonden voor siliconen borstimplantaten en bindweefselziekte.⁷

In een ander onderzoek naar een associatie tussen implantatie van materialen en bindweefselziekten of neurologische aandoeningen werden tien retrospectieve cohorten samengesteld waarin de incidentie van 52 ziekten vergeleken werd. Er waren zes cohorten patiënten die een implantaat hadden, waaronder een cohort patiënten met borstimplantaten. Er waren vier controle cohorten met patiënten die een andere vorm van chirurgie gehad hadden. Er werd een associatie gevonden tussen borstimplantaten en bindweefselziekten.⁸

In Australië werd in een retrospectief cohort onderzoek de gezondheidsstatus van 1145 vrouwen uit Sydney onderzocht, die allemaal plastische chirurgie hadden ondergaan. Van deze groep hadden 458 patiënten borstvergroting gehad. Er werd geen verschil gevonden in het optreden van bindweefselziekten, parameters gerelateerd aan bindweefselziekten, schildklier-aandoeningen, FM en multiple sclerose tussen de twee groepen. Bij de vrouwen met borstvergroting werd significant vaker axillaire adenopathie en een positieve lage titer anti-nucleaire antilichamen gevonden. De vrouwen met axillaire adenopathie hadden vaker kapselschrompeling en vasospasme in de vingers. De klinische relevantie van de bevinding van verhoogde titers anti-nucleaire antilichamen in de groep met borstvergroting werd betwist.⁹

Drie jaar later is bij dezelfde groep vrouwen onderzocht of er een ziekte bestaat die veroorzaakt wordt door siliconen: 'silicone-osis'. De vrouwen werden geïnterviewd en onderzocht. In de groep vrouwen met siliconen implantaten leek na clusteranalyse vaker een syndroom voor te komen dat gekarakteriseerd werd door nachtzweeten, lethargie, pijn in de borst, verminderd geheugen, reflux, paresthesie, spierzwakte in de handen en myalgie. Het feit dat dit ook in de groep vrouwen die niet aan siliconen blootgesteld waren voorkwam, pleitte tegen 'silicone-osis' als een nieuwe ziekte. Deze studie bevestigde dus niet dat er een nieuwe ziekte bestaat die veroorzaakt wordt door siliconen.¹⁰

Karlson et al zochten naar immunologische afwijkingen. Hiervoor werd het bloed onderzocht van 200 vrouwen met implantaten maar zonder klachten, en 500 even oude vrouwen zonder implantaten, waarvan 100 met een bindweefselziekte, 100 met tenminste een symptoom van een bindweefselziekte, 100 met diabetes en 200 gezonden. Er werden geen antilichamen tegen siliconen gevonden. Er werd in de groep vrouwen met implantaten wel een significant hogere frequentie van anti-ssDNA antilichamen gevonden dan bij gezonde vrouwen. De tijd dat iemand implantaten had was geassocieerd met een hogere frequentie anti-ssDNA, maar niet met een verhoogde titer ANA's of reumafactoren. Behalve de verhoogde titer anti-ssDNA, waarvan de klinische relevantie onbekend is, werd geen andere immunologische afwijking gevonden.¹¹

In een Nederlands onderzoek werd onderzocht of er een populatie patiënten met implantaten en klachten is, waarbij een hogere prevalentie anti-polymere antilichamen voorkomt. Er waren twee groepen met elk 42 draagsters. Deze vrouwen werden onderzocht en de hoeveelheid APA's in het serum werd bepaald. Bij tien procent van de draagsters werden positieve APA spiegels gevonden. Ook bij controlegroepen werd bij 8 procent een positieve spiegel gevonden, en het gebruik van de test op APA's werd daarom niet aanbevolen bij de klinische evaluatie van draagsters van siliconen-implantaten met klachten.¹²

Zandman-Goddard et al hebben van verschillende auto-antilichamen onderzocht of deze vaker voorkwamen bij symptomatische vrouwen met implantaten dan bij vrouwen zonder implantaten. Er werd van 86 asymptomatische vrouwen en 116 symptomatische vrouwen en een controle groep van 50 vrouwen zonder auto-immuunziekte bloed onderzocht. Bij de groep asymptomatische vrouwen bleken de titer van vijf van de vijftien auto-antilichamen significant verhoogd te zijn. Bij symptomatische vrouwen waren de titers van vijftien van de twintig auto-antilichamen verhoogd. De vrouwen met symptomen hadden de implantaten gemiddeld langer dan de vrouwen zonder symptomen. Daarom werd geconcludeerd dat het mogelijk is dat de ontwikkeling van auto-antilichamen en symptomen samen hangt met de tijd dat iemand implantaten heeft.¹³

Implantaten kunnen ruptureren. Onderzoekers in Alabama lieten 344 vrouwen een vragenlijst invullen met vragen over hun gezondheid, tevredenheid met de implantaten, symptomen van bindweefselziekten en door artsen gediagnosticeerde ziekten. Daarna werd door middel van een mri bekeken of de implantaten nog heel waren. Van 687 implantaten bleken 378 geruptureerd te zijn en 85 hadden siliconen gel buiten het fibreuze kapsel dat zich om de implantaten gevormd had. Vrouwen met ruptuur meldden niet vaker een bindweefselziekte te hebben dan vrouwen zonder ruptuur. De vrouwen met siliconen buiten het fibreuze kapsel hadden wel vaker fibromyalgie of een andere bindweefselziekte.¹⁴

Twee jaar later werd deze uitkomst bij Deense vrouwen gecontroleerd.

Tweehonderdachtendertig Deense vrouwen, waarvan 92 met een implantaatruptuur, vulden een vragenlijst in over klachten en ondergingen bloedonderzoek. Daarna werd door middel van een mri bekeken of de implantaten nog heel waren. De groep bij wie de implantaten geruptureerd waren bleken niet vaker klachten te melden dan de vrouwen bij wie de implantaten nog heel waren en ook geen hogere spiegels autoantilichamen te hebben. Ook bij de 23 vrouwen met siliconen buiten het kapsel bleek niet vaker een bindweefselziekte of een verhoogde spiegel autoantilichamen voor te komen.¹⁵

Mogelijke gevolgen voor kinderen van draagsters

Van de zeventien gevonden artikelen gingen drie over de gevolgen van siliconen borstimplantaten voor kinderen van draagsters. In het eerste onderzoek, een Zweeds retrospectief cohort onderzoek, werden medische gegevens van 5874 kinderen van vrouwen die om cosmetische redenen een borstvergroting hadden ondergaan, vergeleken met medische gegevens van 13274 kinderen van vrouwen die een borstverkleining hadden ondergaan. Er

werd gekeken naar ziekenhuisopnames voor reumatische en aandoeningen van de oesophagus, incidentie van kanker en prevalentie van congenitale malformaties en perinatale sterfte. Er werd bij geen van deze ziekten een significant verschil gevonden tussen kinderen van draagsters en kinderen van vrouwen met een borstverkleining.¹⁶

Het tweede onderzoek was ook een retrospectief cohort onderzoek, uit Denemarken. Hierin werden gegevens van 2854 kinderen van vrouwen met borstvergroting vergeleken met gegevens van 5805 kinderen van vrouwen die een andere vorm van plastische chirurgie hadden ondergaan. Kinderen geboren na implantatie waren de enige groep zonder een significant hogere incidentie van oesophagus afwijkingen. Er was geen verschil in risico op reumatisch aandoeningen tussen kinderen geboren voor en na implantatie. Er werd een net significant hogere incidentie gevonden van congenitale afwijkingen van de tractus digestivus bij kinderen geboren na implantatie, maar dit werd ook in de controlegroep gevonden. Het verhoogde risico op afwijkingen bij kinderen geboren na implantatie lijkt op basis van deze studie dus niet veroorzaakt te worden door siliconen, omdat dezelfde verhoogde incidentie gevonden werd bij de controlegroep.¹⁷

In een Finse studie met 2236 vrouwen met borstimplantaten, ook om cosmetische redenen, werd met behulp van gegevens in het medische geboorteregister gekeken naar zwangerschappen bij draagsters en de gezondheid bij de geboorte van de kinderen. Voor elke vrouw met implantaten waren er twintig in een controlegroep. Sommige perinatale gezondheidsindicatoren suggereerden betere gezondheid bij kinderen van draagsters, andere een slechtere gezondheid. Alleen opname in ziekenhuizen en lager geboortegewicht was significant bij kinderen van draagsters met meerdere kinderen. De conclusie was dat verder onderzoek nodig is.¹⁸

Discussie

Het doel van deze studie was om uit te zoeken of er sinds de uitgifte van het rapport van de Gezondheidsraad in 1999, nieuwe aanwijzingen gevonden zijn voor een verhoogd risico op bindweefselziekten, auto-immuunziekten of ziekten bij kinderen van draagsters, na het implanteren van siliconen voor borstvergroting. Er zijn zeventien onderzoeken gevonden, waarin gezocht is naar deze risico's, en naar parameters waarmee aangetoond zou kunnen worden dat siliconen een ongewenste systemische reactie zouden kunnen veroorzaken. Omdat er slechts gebruik gemaakt is van een zoekmachine, is het mogelijk dat er artikelen zijn gepubliceerd die niet zijn gevonden met deze zoekmachine.

Het lijkt onwaarschijnlijk dat er belangrijke nieuwe aanwijzingen zijn voor het bestaan van een verhoogd risico op bindweefselziekten en auto-immuunziekten. Dit geldt ook voor een verhoogd gezondheidsrisico voor kinderen van draagsters van siliconen borstimplantaten. De gevonden aanwijzingen waren zowel voor de ziekten bij draagsters als voor hun kinderen vrij zwak en zijn dus geen reden om iets aan het advies van de Gezondheidsraad te veranderen. In tien van de zeventien artikelen was de conclusie dat er geen verband kon worden gevonden tussen siliconen borstimplantaten en bindweefselziekten, auto-immuunziekten of parameters die daar een aanwijzing voor zouden kunnen zijn. Een van de onderzoeken bleek wel meer dan 50 patiënten bevat te hebben, maar daarvan hadden slechts vier personen implantaten en op basis daarvan is het erg moeilijk een conclusie te trekken of deze implantaten een verhoogd risico op ziekte geven.⁶ In een van deze artikelen werd gemeld dat aangezien RA, sclerodermie, SLE en het syndroom van Sjögren moeilijk te diagnosticeren zijn, het mogelijk is dat zelfs in erg grote onderzoeken verhoogde risico's niet te detecteren zijn.³

Van de artikelen waarin wel een verband werd gevonden werd een, waarin vaker een bindweefselziekte werd gevonden bij vrouwen waarbij siliconen buiten het kapsel waren gekomen, twee jaar later alweer tegengesproken door een artikel waarin dit verband niet werd gevonden.^{14,15} In een ander artikel werd de associatie alleen gevonden als blootstelling aan verschillende soorten toepassingen van siliconen bij elkaar bekeken werden en werd de associatie niet voor siliconen borstimplantaten alleen gevonden.⁷ In een derde werd de associatie wel gevonden.⁸ Er zijn dus wel enige aanwijzingen dat er een verhoogd risico zou kunnen zijn op bindweefselziekten, maar deze lijken vrij zwak, omdat er in slechts een artikel een associatie tussen siliconenimplantaten en bindweefselziekten werd gevonden.

Ook voor auto-immuunziekten zijn er wel aanwijzingen gevonden, maar ook deze zijn vrij zwak. In twee onderzoeken werd de klinische relevantie van de gevonden verhoogde titers antistoffen door de auteurs al betwijfeld of was deze niet bekend.^{9,11} Het derde onderzoek met een positief resultaat vond ook verhoogde titers antistoffen, en meldde dat de ontwikkeling van de antistoffen en symptomen samen zou kunnen hangen met de tijd dat de siliconen in iemands lichaam zitten.

Voor een verhoogd risico op ziekten bij kinderen van vrouwen met implantaten is in twee onderzoeken geen bewijs gevonden en in het derde onderzoek was alleen opname in ziekenhuizen en een geboortegewicht significant bij kinderen van draagsters met meerdere kinderen. Hier was de conclusie dat verder onderzoek hierover nodig is. Het lijkt op basis van de tot nu toe beschikbare gegevens dus onwaarschijnlijk dat kinderen van draagsters een belangrijk verhoogd gezondheidsrisico hebben, omdat dit in twee onderzoeken niet is aangetoond en in een derde van verschillende parameters slechts twee significant verhoogd waren voor kinderen van draagsters, waarbij de conclusie was dat verder onderzoek nodig is.^{16,17, 18}

De opmerking die al in het rapport van de Gezondheidsraad stond dat verder onderzoek nodig is om meer zekerheid te krijgen over de risico's, lijkt nog steeds gemaakt te kunnen worden. Deze constatering werd ook gedaan in een aantal van de bestudeerde artikelen.

Literatuur

- 1) Gezondheidsraad : Commissie Siliconen-implantaten. Gezondheidsrisico's van siliconen-borstimplantaten. Den Haag: Gezondheidsraad, 1999; publicatie nr 1999/16.
- 2) Wolfe F, Anderson J. Silicone filled breast implants and the risk of fibromyalgia and rheumatoid arthritis. J Rheumatol 1999; 26: 2025-2028.
- 3) Brinton LA, Buckley LM, Dvorkina O, et al. Risk of connective tissue disorders among breast implant patients. Am J Epidemiol 2004; 160: 619-627.
- 4) Lai S, Goldman JA, Child AH, Engel A, Lamm SH. Fibromyalgia, hypermobility, and breast implants. J Rheumatol 2000; 27: 2237-2241.
- 5) Jensen B, Bliddal H, Kjøller K, et al. Rheumatic Manifestations in Danish women with silicone breast implants. Clin Rheumatol 2001; 20: 345-352.
- 6) Bengtsson AA, Rylander L, Hagmar L, Nived O, Sturfelt G. Risk factors for developing systemic lupus erythematosus: a case control study in southern Sweden. Rheumatology 2002; 41: 563-571.
- 7) Laing JT, Schottenfeld D, Lacey JV, et al. Potential risk factors for undifferentiated connective tissue disease among women: implanted medical devices. Am J Epidemiol 2001; 154: 610-617.

- 8) Greenland S, Finkle WD. A retrospective cohort study of implanted medical devices and selected chronic diseases in medicare claims data. *Ann Epidemiol* 2000; 10: 205-213.
- 9) Englert H, Joyner E, McGrill N, et al. Women's health after plastic surgery. *Int Med J* 2001; 31: 77-89.
- 10) Englert H, Joyner E, Thompson M, et al. Augmentation mammoplasty and 'silicone-osis'. *Intern Med J* 2004; 34: 668-676.
- 11) Karlson EW, Hankinson SE, Liang MH, et al. Association of silicone breast implants with immunologic abnormalities: a prospective study. *Am J Med* 1999; 106: 11-19.
- 12) Jong WH de, Kallewaard M, Goldhoorn CA, et al. Long-term exposure to silicone breast implants does not induce antipolymer antibodies. *Biomaterials* 2004; 25: 1095-1103.
- 13) Zandman-Goddard G, Blank M, Ehrenfeld M, Gilburd B, Peter J, Shoenfeld Y. A comparison of autoantibody production in asymptomatic and symptomatic women with silicone breast implants. *J Rheumatol* 1999; 26: 73-77.
- 14) Brown SL, Pennello G, Berg WA, Soo MS, Middleton MS. Silicone gel breast implant rupture, extracapsular silicone, and health status in a population of women. *J Rheumatol* 2001; 28: 996-1003.
- 15) Hölmich LR, Kjøller K, Fryzek JP, et al. Self-reported diseases and symptoms by rupture status among unselected danish women with cosmetic silicone breast implants. *Plast Reconstr Surg* 2003; 111: 723-732.
- 16) Signorello LB, Fryzek JP, Blot WJ, McLaughlin JK, Nyrén O. Offspring health risk after cosmetic breast implantation in Sweden. *Ann Plast Surg* 2001; 46: 279-286.
- 17) Kjøller K, Friis S, Signorello LB, et al. Health outcomes in offspring of Danish mothers with cosmetic breast implants. *Ann Plast Surg* 2002; 48: 238-245.
- 18) Hemminki E, Hovi SL, Sevón T, Seljavaara SA. Births and perinatal health of infants among women who have had silicone breast implantation in Finland, 1967-2000. *Acta Obstet Gynecol Scand* 2004; 83: 1135-1140.